

Title	カチオン性高分子のデザインと合成およびその抗がん活性
Author(s)	NISHANT, KUMAR
Citation	
Issue Date	2023-03
Type	Thesis or Dissertation
Text version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10119/18432">http://hdl.handle.net/10119/18432</a>
Rights	
Description	Supervisor: 松村 和明, 先端科学技術研究科, 博士

氏名	Nishant Kumar		
学位の種類	博士（マテリアルサイエンス）		
学位記番号	博材第 556 号		
学位授与年月日	令和 5 年 3 月 24 日		
論文題目	Design and synthesis of cationic polymers and evaluation of their <i>in vitro</i> anticancer activity		
論文審査委員	松村 和明	北陸先端科学技術大学院大学	教授
	金子 達雄	同	教授
	栗澤 元一	同	教授
	都 英次郎	同	准教授
	藤田 聡	福井大学	教授

### 論文の内容の要旨

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. As the cancer burden continues to increase globally, it exerts tremendous physical, emotional, and financial strain on individuals, families, communities, and health care systems. Cancer can affect any part of the body and is characterized by its uncontrollable growth. Numerous treatments, such as radiation therapy and chemotherapy which utilize various drugs, are currently in use; however, their harmful side effects and the development of drug resistance have resulted in major roadblocks when treating cancer. With advancements in synthetic and polymer chemistry, the use of nanoparticle-based drug delivery systems and chemotherapeutic macromolecules have garnered increasing attention in the previous decade. Unfortunately, nanoparticle drug delivery systems are based on the activity of the drug itself and hence suffer from inherent limitations of the drug along with cellular barriers, burst release, significant off-target toxicity and resistance development. So, better therapeutic strategies are sought in clinics, which will help improve overall survival, reduce treatment side effects, increase patient compliance, and improve disease management and outcome. With the known limitations of small-molecule drugs and conventional drug delivery systems, the potential use of polymeric molecules as anticancer agents could be a game-changer in the field of polymer-based biopharmaceuticals. In this research I was focusing on these cationic polymers and evaluation of their biological activity against various cancer cell lines.

To resolve the issue related to the limitations of the small molecule drugs and the nanotechnology-based drug-delivery systems, the primary aim of this thesis is to develop anticancer cationic polymers. To this end I synthesized the cationic polymers containing the hydrophobic groups in them. We describe the design and synthesis of novel anticancer polymers containing hydrophobic groups. I established the fact that the cationic homopolymer of (3-acrylamidopropyl)trimethylammonium chloride does not show any anticancer activity on its own; however, the insertion of hydrophobic moieties (n-butyl methacrylate, n-hexyl methacrylate, n-octyl methacrylate) in copolymers enhances their anticancer activity with very low IC<sub>50</sub> value. Also, I carried out the mechanistic investigation of the interaction between the cationic homopolymers and the copolymers with the cancer cell membrane and proved that the hydrophobicity enhanced the interaction along with enhanced cytotoxicity.

Further, I designed and developed systems comprising both a cationic charge and hydrophobic moieties with a focus on selectivity toward normal cells. A series of poly-L-lysine and nicotinic acid-based polymers with varying amount of dodecylsuccinic anhydride was synthesized. To obtain the selectivity, the cationic charge of polymers was concealed by coordination with the  $Zn^{2+}$  ions. The Zn-bound polymers were found to be highly selective and effective against the cancer cell lines use. Also, they exhibited potent anticancer activity against the drug resistance cell line (COR-L23/R). The obtained polymers were found to be effective when compared with the small molecule drug like doxorubicin and prevents the further tumour metastasis. Considering the easy synthetic route, availability and biodegradability of these polymers could proves to be a promising approach towards cancer treatment.

Next, I convert the bioactive anticancer compound methyl jasmonate a small molecule into the cationic polymer or to copolymerize it with the cationic monomers. For this purpose modified methyl jasmonate to the monomer and then further copolymerised it with (3-acrylamidopropyl)trimethylammonium chloride. The obtained copolymers showed the enhanced cytotoxicity towards the cancer cell lines when compared to the MJ alone. In order to obtained the selectivity the PEG-based copolymers of methyl jasmonate and the (3-acrylamidopropyl)trimethylammonium chloride were synthesised. The PEG-based copolymers showed enhanced selectivity and the better anticancer activity.

Lastly, I summarised the findings of each chapter. Also, I gave and outlook for each chapter for the further utilization of the research worked performed during this PhD.

**Keywords:** Anticancer agents, Cationic polymers, Membrane-polymer interaction, Hydrophobicity, Metal-coordinated polymers

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、抗がん活性を持った高分子化合物の分子設計およびそのガン細胞選択性について議論したものである。

ガン細胞は一般的に正常細胞に比べ、細胞表面にホスファチジルセリンという陰性電荷を持ったリン脂質が多く発現していると言われている。そのため、抗ガン高価を持つ高分子としてカチオン性の高分子化合物の研究がされてきている。一方、カチオン性高分子は抗菌性を持つ事も知られているように、細胞膜一般を攻撃することから正常細胞へも毒性を示すことが問題点である。まず、本論文では、第一章においてポリペプチドを含む高分子化合物による抗ガン剤に関して文献から現在の研究の流れ及び問題点を整理し、抗がん活性の増強とガン細胞への選択性について着目することで、本分野において有用な知見と指針を得るため以下の研究を推進することとした。第二章では、カチオン性高分子にアルキル鎖の側鎖を持つ疎水性モノマーを共重合させることで、ガン細胞への障害性の顕著な向上を報告した。これは、細胞膜のリン脂質との疎水性相互作用によるものであることを MD シミュレーションから推定した。つまり、カチオン性と疎水性の相乗効果でガン細胞への膜障害の向上が期待できるということがわかった。しかし、副作用の小さい抗ガン剤として開発するためには、正常細胞への毒性は低くないといけない。そこで、第三章では、カチオン性部位を金属イオンの配位により一時的にマスキングすることで、表面のアニオン性の高いガン細胞にのみ選択的に毒性を発揮するようなカチオン性高分子の設計を試みた。ポリリジンのア

ミノ基を修飾することで、アルキル鎖とピリジンを導入した。ピリジンの窒素原子に亜鉛イオンを配位させることでガン細胞への毒性は維持したまま正常細胞への毒性を減弱させるという選択性の獲得に成功した。次に第四章では、抗ガン活性の高いジャスモン酸から疎水性モノマーを合成し、カチオン性モノマーと共重合させた高分子化合物の抗ガン効果をしらべた。その結果、ジャスモン酸が持つ抗ガン効果に加え、疎水性効果、カチオン性効果の相乗効果によりこれまで報告されている高分子抗ガン剤よりも高い細胞障害性が得られた。一方で選択性は減弱していた。そこで、ポリエチレングリコールをブロック共重合させることでカチオン性や疎水性をマスキングすることにより高い選択性の獲得に成功した。また、この化合物はミセルを形成していることから、血中滞留性なども期待することができ、将来的な高分子化合物抗ガン剤の可能性を開く材料設計指針となった。

以上本論文は、カチオン性高分子を基盤としたガン細胞選択的高分子抗ガン剤の分子設計を詳細に検討し、有用性の高い材料応用への道筋を開いたという点で、学術的に貢献するところが大きい。よって博士（マテリアルサイエンス）の学位論文として十分価値あるものと認めた。